蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量、力量和身体功能影响的 Meta 分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0699

郭银宁， 缪雪怡， 蒋小曼， 徐婷， 许勤*

基金项目：国家自然科学基金项目“健康生态学视阈下胃癌幸存者衰弱轨迹探究及干预方案设计”（项目编号：82073407）。

211166 江苏省南京市 南京医科大学护理学院

*通讯作者：许勤，护理学院院长，教授，博士生导师； E-mail:qinxu@njmu.edu.cn

【摘要】 背景 衰弱会增加老年人健康相关负面结果的风险，蛋白质补充可能是一个有效改善衰弱的途径，但目前关于蛋白质补充对衰弱的影响尚有分歧。**目的** 系统评价蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量、力量和身体功能的影响。**方法** 全面系统检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CINAHL、Medline 各数据库自建库至 2022 年 6 月发表的蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量力量、身体功能等方面影响的随机对照试验。筛选文献，对符合纳排标准的文献进行质量评价、数据提取，并采用 Review Manger 5.4 进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 12 篇文献，共 833 例老年人，其中蛋白补充组 422 例，对照组 411 例。Meta 分析结果显示，蛋白质补充可以提高步行速度(MD=0.03, 95%CI0.00~0.06, P=0.05)，但在改善肌肉质量(四肢瘦体组织)、肌肉力量(握力)、其他身体功能［平衡能力、站立行走试验、简易体能状况量表(SPPB)］和衰弱评分方面未显示明显优势，合并效应无统计学意义(P>0.05)。**结论** 蛋白质补充可以提高衰弱老年人的步行速度，但在改善其肌肉质量力量、其他身体功能方面未显示明显优势。仍需要更多大样本、更长干预时间的深入研究进行验证。

【关键词】衰弱；蛋白质；老年人；肌肉质量；肌肉力量；身体功能；meta 分析

Effects of protein supplementation on muscle mass, strength, and physical function in frail older adults：a Meta-analysis

GUO Yinning， MIAO Xueyi， JIANG Xiaoman， XU Ting， XU Qin*

School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

***Corresponding author: Xu Qin, Professor, Dean of the School of Nursing; E-mail:qinxu@njmu.edu.cn**

【Abstract】 Background Frailty can increase the risk of negative health-related outcomes in older adults, and protein supplementation may be an effective way to improve frailty, but there is disagreement about the effects of protein supplementation on frailty. **Objective** To systematically evaluate the effects of protein supplementation on muscle mass, strength, and physical function in frail older adults. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL, Medline, China Knowledge Network, Wanfang, and Wipu databases were retrieved by computer for randomized controlled trials of the effects of protein supplementation on muscle mass、strength and physical function in frail older adults published from the establishment of the database to June 2022. The literature was independently screened and quality evaluated by 2 researchers based on inclusion and exclusion criteria, and data were extracted and Meta-analysis was performed using Review Manger 5.4. **Results** A total of 12 articles were included, with a total of 833 patients(422 in the protein supplementation group and 411 in the control group). Meta-analysis results showed that protein supplementation improved walking speed (MD=0.03, 95% CI0.00-0.06, P=0.05), but had no significant advantages in improving muscle mass (appendicular lean mass ALM), muscle strength (grip strength), other physical functions [balance test, time up to go test, Short Physical Performance Battery(SPPB)] and frailty scores, and the combined effect was not statistically significant

(P>0.05). **Conclusion** Protein supplementation may improve walking speed in frail older adults, but it did not show a significant advantage in improving their muscle mass 、muscle strength and other physical functions. More studies with larger samples and longer duration of intervention are still needed for validation.

【**Key words**】frailty; protein; elderly; muscle mass; muscle strength; physical function; meta-analysis

前言

《"健康中国 2030"规划纲要》指出要加强重点人群的健康服务，做到全方位、全生命周期保障全民健康，"突出解决好妇女儿童、老年人、残疾人、低收入人群等重点人群的健康问题"[1]。近年来,我国现代化进程加快,人口老龄化日益严重,60 岁及以上人口达 2.64 亿，约占总人口 18.7%[2]，群体庞大。由此可知，实现"健康中国2030"的重点之一就是关注老年人的健康问题。老年人因为年龄的增长，常常会出现体重下降、疲劳、腿脚无力等衰弱方面的健康问题。衰弱(Frailty)是指机体多系统功能失调、生理储备降低、易损性增加及抗应激能力减弱的多维度老年综合征[3]。调查显示，我国社区 60 岁及以上的老年人衰弱发生率约为 10%[4],住院老年人约 30%[5]。衰弱不仅会增加与健康相关的负面结果的风险(例如，跌倒、功能下降、失能、死亡),同时还会加重家庭与社会照顾负担和医疗资源消耗[6]。因此积极探索老年衰弱的干预手段十分紧迫。营养被认为是影响老年衰弱的关键因素之一[7]，在这其中，蛋白质因其对肌肉质量、力量、功能等的作用，可能是营养与衰弱关系背后的主要内在推动因素[8]。因此对衰弱老年人进行蛋白质补充可能是有益处的。但目前关于蛋白质补充对衰弱老年人影响的结论不一致。一些研究[9, 10]发现蛋白质摄入可以预防改善衰弱的发生，提高老年人的身体功能；但也有研究[11, 12]指出蛋白质的摄入对衰弱老年人没有影响，甚至过多的蛋白摄入会加重老年人的肾脏负担，产生不良影响。鉴于此， 本研究采用 meta 分析的方法， 全面客观地探讨蛋白质的补充是否对衰弱老年人有积极的影响以及多长时间的蛋白质补充才会产生效果，为预防保健及临床实践提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索

全面系统检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、CINAHL、Medline 各数据库自建库至 2022 年 6 月的相关文献。采用 MeSH 主题词加自由词的方式构建检索式并进行中英文检索。中文检索词为 "衰弱/衰弱综合征""老人/老年/老年人""蛋白质/氨基酸"；英文检索词为 "frail elderly / frailty / frailty syndrome / frail*" "aged / older / elderly" "protein / amino acid / leucine / HMB / beta-hydroxy-beta-methyl butyrate"。

1.2 文献纳入、排除标准

纳入标准 ①研究类型为随机对照研究，语种为中英文；②研究对象：年龄≥60 岁，被明确的衰弱评估标准评估为衰弱或衰弱前期的老年人； ③干预措施：试验组进行蛋白质补充，对照组给予安慰剂补充或者不进行干预，仅维持其习惯性生活饮食方式；④结局指标：至少包含肌肉质量(四肢瘦体质量)、肌肉力量(握力)、身体功能［步速、平衡测试、站立行走试验、简易体能状况量表(Short Physical Performance Battery, SPPB)］和衰弱评分变量中的一个。

排除标准 ①重复发表的文献；②不能提取相关数据的研究，报道的统计数据不完整，导致结果不可信,包括未获得全文、会议记录，文献评论、信件等；③研究对象患有急性疾病或者肿瘤、精神等严重慢性疾病； ④研究对象正在参与饮食减肥或其他干预；⑤文章质量差，等级被评为 C 级。

1.3 文献筛选与资料提取

两名研究者根据先前设定的纳入和排除标准，独立阅读文献题目和摘要，排除重复的文献及与主题明显不相关的文献后，再进行全文阅读，筛选并确定最终符合的文献。数据提取采用独立双盲的方式，研究者提取的内容包括作者、年份、研究类型、研究对象一般情况、干预措施及结局指标（四肢瘦体质量、握力、步速、平衡测试、站立行走试验、SPPB 评分、衰弱评分）。如有分歧，与第三位研究者讨论决定。

1.4 文献质量评价

两个研究者分别根据 Cochrane 手册 5.1.0 版[13]的风险偏倚评估工具对符合的 12 篇随机对照试验独立进行质量评价，其评价内容包括以下七个方面：随机序列的产生是否正确、分配方案是否有效隐藏、对研究对象或干预者是否实施盲法、对结果测评者是否实施盲法、结果数据是否完整、研究报告是否提示无选择性报告结果以及研究是否存在引起偏倚的其他因素。若这七方面的评价内容均为低风险偏倚，将认为该篇文献质量等级为"A"；若评价的内容部分为低风险偏倚，则质量等级为"B"；若七方面全部为高度风险偏倚，则该篇文献质量等级为"C"，需排除。

1.5 数据处理

以均值(mean, M)±标准差(standard deviation, SD)形式对所纳入的研究结局指标进行数据提取、整合分析。其

中有少数研究[11, 14]结局指标原先采用了均值(mean, M)和 95%可信区间(confidence interval,CI)形式表示，需要利用以下公式[15]进行数据转化，计算得出标准差。该公式中，n 为样本量，分母中的 t 值可以在 excel 中输入“=tinv(概率，自由度)”获得，其中概率=1-0.95(95%CI 时)，自由度=n-1。

$$SD = \frac{\sqrt{n}\times(95\%CI\text{上限} - 95\%CI\text{下限})}{2\times t}$$

1.6 资料分析方法

文献的 meta 分析采用 Revman 5.4 软件进行。因本研究提取的结局指标均为连续性变量，若结局指标采用相同的测量方法且单位相同，则采用均数差(mean difference, MD)进行数据合并分析；若结局指标测量方法不同或单位不同，则采用标准化均数差(standard mean difference, SMD)。此外，本研究的结局指标分析都计算 95%CI。通过 χ2 检验确定各研究间的异质性(α= 0.1)，若I^2＜50%，P≥ 0.1，表明纳入研究间的异质性较小，采用固定效应模型进行分析；反之，则认为研究间的异质性较大，采用敏感性分析查找异质性来源，若异质性无法消除，则采用随机效应模型进行数据分析。P≤0.05 为差异有统计学意义。

对异质性较高且纳入文献数较多（≥10 篇）的相应结局指标作漏斗图进行发表偏倚的检测分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况

初检获得相关文献 5257 篇，初筛纳入 44 篇， 最终阅读全文纳入 12 篇文献。具体文献筛选流程见图 1。

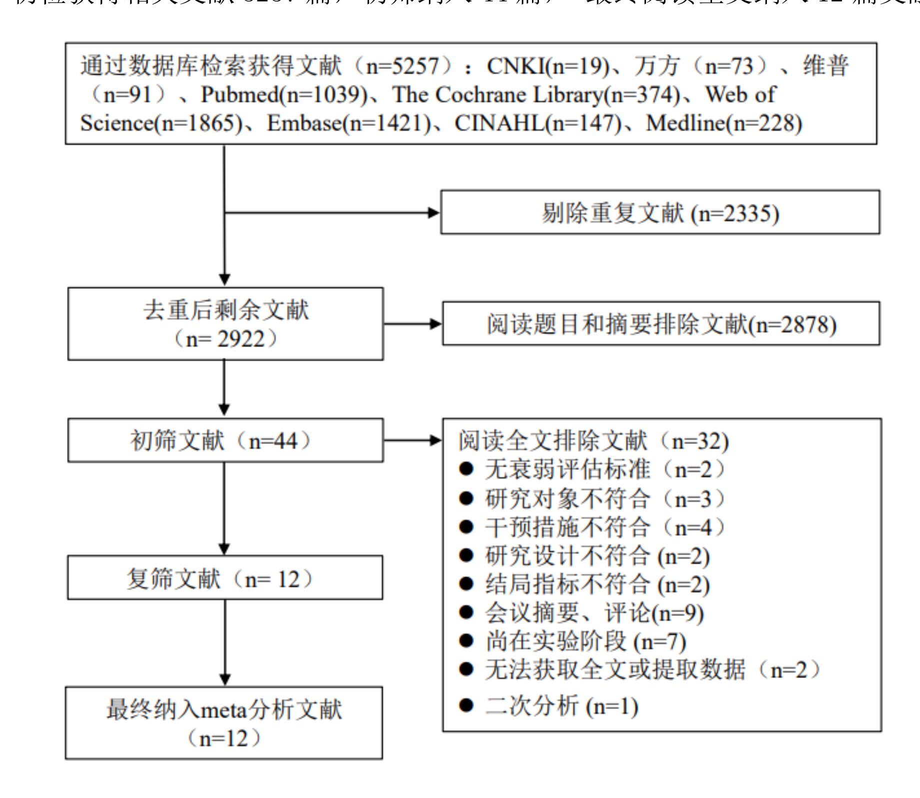


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 12 篇文献，其中 Caldo-Silva 等用相同数据发表了两篇相关文章[16, 17]，故汇总到一起进行文献描述，12 篇文献均为英文文献。共 833 例老年人(实验组 422 例，对照组 411 例)。其中 5 篇文献[10, 12, 18-20]来自亚洲、6 篇文献[9, 14, 16, 17, 21, 22]来自欧洲 、1 篇文献[11]来自南美洲。10 篇文献[9-12, 14, 16, 17, 19, 21, 22]采用 Fried 衰弱标准或其修订版评估衰弱，一篇[20]采用衰弱评估小组制定的标准评估衰弱，还有一篇[18]采用韩国心血管健康研究(CHS)衰弱标准评估。所有研究对干预内容、时长均有描述，且都有明确的结局指标，具体的特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入文献的质量评价结果显示，3 篇文献[18-20]质量等级为 A 级，9 篇文献[9-12, 14, 16, 17, 21, 22]质量等级为 B 级。方法学质量评价结果见表 2。

表 1　纳入文献的基本特征

Table 1　Basic characteristics of included RCTs

作者及发表时间(年)	国家及地区	研究类型	衰弱评估	纳入人群	样本量(T/C)	年龄 T	年龄 C	干预措施 T	干预措施 C	周期	结局指标
Biesek 等 2021	瑞士	5 臂随机对照试验	FP	衰弱前期老年女性	32(17/15)	73.1±5.3	70.4±3.9	200ml 蛋白补充剂(内含 21g 乳清分离蛋白、2300mg 亮氨酸和 12g 必需氨基酸)	空白对照	12 周	②
Caldo-Silva 等 2021(1)(2)	葡萄牙	多阶段四臂随机对照试验	FP	衰弱及衰弱前期老年人	20(7/13)	84.2±5.8	83.1±5.4	支链氨基酸补充	空白对照	16 周	②⑦
Dirks 等 2017	荷兰	2 臂随机对照试验	FP	衰弱及衰弱前期老年人	34(17/17)	76±2	77±2	250ml 蛋白质饮料	安慰剂	24 周	①②⑥⑦
Roschel 等 2021	巴西	4 个亚研究的随机对照试验	FP	衰弱及衰弱前期老年人	亚组 1 44(22/22) 亚组 2 44(22/22) 亚组 3 44(22/22)	72±6		亮氨酸补充剂 乳清蛋白补充剂 大豆植物蛋白补充剂	安慰剂 安慰剂 安慰剂	16 周	①⑤⑦
Kang 等 2019	中国	2 臂随机对照试验	FP	衰弱及衰弱前期老年人	115(66/49)	76.79±7.11	78.04±6.82	乳清蛋白补充剂	空白对照	12 周	②③④⑥
Kim 等 2013	韩国	2 臂随机对照试验	FWG	衰弱老年人	87(43/44)	78.9±5.5	78.4±6.0	200ml 配方奶粉	空白对照	12 周	②③⑤⑥
Kim 等 2015	日本	4 臂随机对照试验	FP	衰弱老年女性	64(32/32)	81.0±2.8	80.3±3.3	乳脂球丸补充	安慰剂	3 个月	③⑤
Park 等 2018	韩国	3 臂随机对照试验	CHS frailty criteria	衰弱老年人	1.2g/d 组 80(40/40) 1.5g/d 组 80(40/40)	77.30±3.67 76.80±3.70	76.83±3.86 76.83±3.86	含量 1.2g/d 的蛋白粉 含量 1.5g/d 的蛋白粉	安慰剂	12 周	②③④⑤⑥⑦
Peng 等 2021	中国台湾	2 臂随机对照试验	FP	衰弱前期老年人	62(29/33)	70.66±4.16	71.48±3.46	含 HP HMB 的口服营养补充剂	空白对照	12 周	②③④⑥
Tieland 等 2012(1)	荷兰	2 臂随机对照试验	FP	衰弱或衰弱前期老	65(34/31)	78±1	81±1	250ml 蛋白饮料	安慰剂	24 周	①③

Tieland 等 2012(2)	荷兰	2 臂随机对照试验	FP	年人 衰弱或衰弱前期老年人	62(31/31)	78±9	79±6	250ml 蛋白饮料	安慰剂	24 周	①②⑥

注：FP:Frailty phenotype　FWG :Frailty Working Group　CHS :Cardiovascular Health Study

结局指标：①四肢瘦体质量　②握力 ③步速　④平衡测试　⑤站立行走试验　⑥SPPB 得分　⑦衰弱评分

平衡测试(balance test)：双脚合并站立、半前后站立(半串联站立)、双脚前后站立(串联站立)持续时间总和

站立行走试验（time up to go）：从椅子上站起来、走 3 米、转身、走回椅子和坐下所需的时间

简易体能状况量表(Short Physical Performance Battery, SPPB)：由 3 部分组成，步态速度（以正常步速行走 4 米）、椅子坐立测试(从没有扶手的椅子上连续上升 5 次所需的时间)和平衡测试(3 种不同的站立平衡测试)

表 2　纳入文献方法学质量评价结果

Table 2　Quality assessment results of included studies

纳入研究	随机序列的产生	分配隐藏	盲法		结局数据完整性	选择性结果报告	其他来源偏倚	质量等级
			研究对象实施盲法	评价者实施盲法				
Biesek 等 2021	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	B
Caldo-Silva 等 2021（1）	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	B
Caldo-Silva 等 2021（2）	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	B
Dirks 等 2017	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	B
Roschel 等 2021	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	B
Kang 等 2019	不清楚	不清楚	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	B
Kim 等 2013	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	A
Kim 等 2015	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	A
Park 等 2018	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	A
Peng 等 2021	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	不清楚	B
Tieland 等 2012（1）	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	B
Tieland 等 2012（2）	低风险偏倚	不清楚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	低风险偏倚	B

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 肌肉质量 kg（以四肢瘦体质量为代表）

3 篇文献[9, 14, 21]报道了 12 周蛋白质补充对四肢瘦体质量的效果，研究间存在明显异质性(I^2=77%)。采用逐篇剔除法剔除 Dirks 等[9]的数据后，异质性变为 0(I^2=0)，选择固定效应模型。结果表明，12 周蛋白质干预对四肢瘦体质量无显著性影响(MD=0.03, 95% CI -0.36～0.41, P =0.89)。1 篇文献(3 个亚组)[11]比较了 16 周蛋白质干预对四肢瘦体质量影响，各研究间无异质性(I^2=0)，采用固定效应模型。结果显示，16 周的补充干预对四肢瘦体质量也无影响(MD = -0.56, 95% CI -1.59～0.47, P=0.29)。3 篇文献[9, 14, 21]报道了 24 周蛋白质补充对四肢瘦体质量的影响，各研究间异质性较大(I^2= 92%)。采用逐篇剔除法剔除 Tieland(1)等[21]的数据后，异质性不存在(I^2=0)，故选择固定效应模型。这表明，24 周蛋白质干预可以显著增加四肢瘦体质量(MD=1.99, 95% CI 1.19～2.79, P ＜0.00001)。总体而言，蛋白质补充对于增加衰弱老年人四肢瘦体质量有一定的积极影响，但差异不具有统计学意义(MD=0.3, 95% CI -0.03～0.63, P=0.07)。见图 2。

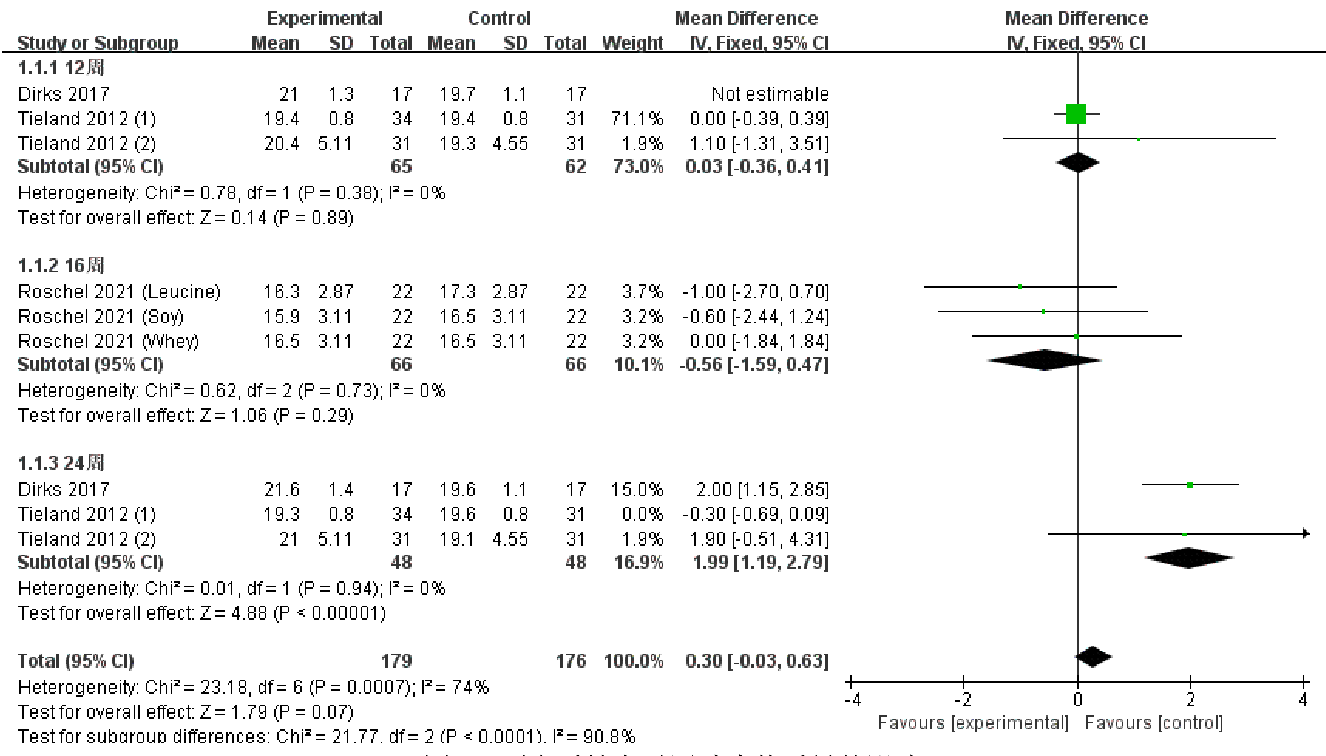


图 2　蛋白质补充对四肢瘦体质量的影响

Figure 2　Forest plot of the effect of protein supplementation on appendicular lean mass in frail older adults

2.4.2 肌肉力量 kg(以握力为代表)

11 篇文献[9-12, 14, 16, 18-22]报道了 6 周、12 周、16 周或 24 周蛋白质补充对衰弱老年人握力的干预效果，其中 Kang 等[10]研究分别报道了男性和女性的握力变化，因使用的握力测量工具不同，采用标准化均数差(SMD)进行分析。各研究间异质性较大(I^2=48%, P=0.008)，通过逐篇剔除法剔除 Dirks 等[9]12 周、24 周及 Tieland(1)等[21]12 周干预数据后，异质性降为 0(I^2=0，P=0.89)，选择固定效应模型。结果显示，不同时长的蛋白质补充在提高握力方面都无显著性意义(SMD = -0.11, 95% CI -0.23～0.01, P=0.07)。见图 3。

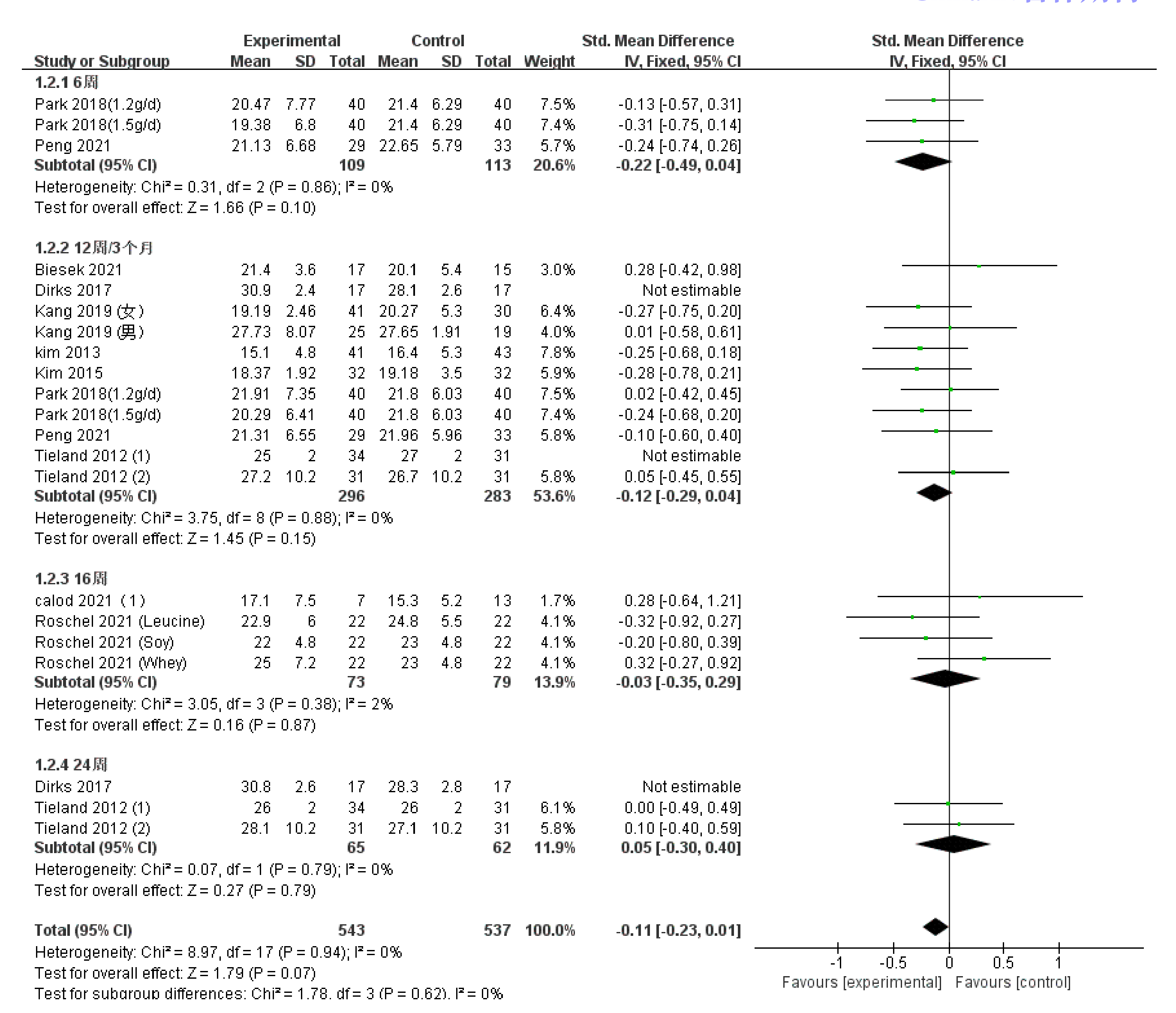


图 3　蛋白质补充对握力的影响

Figure 3　Forest plot of the effect of protein supplementation on grip strength in frail older adults

2.4.3　身体功能

2.4.3.1　步行速度 m/s

2 篇文献[10, 18]报道了 6 周蛋白质补充与老年人步速之间的关系，各研究间无异质性(I^2= 0，P=0.99)，因此选择固定效应模型。以上结果表明，6 周的蛋白质补充对提高衰弱老年人步速无明显效果 (MD=0. 95% CI -0.05 ~ 0.06, P=0.88)。4 篇文献[10, 12, 18, 20]比较了 12 周蛋白质补充对衰弱老年人步速的作用，各研究间不存在异质性 (I^2=0，P=0.44)，选择固定效应模型。Meta 分析结果显示，12 周的蛋白质补充能够显著提高衰弱老年人的步速，差异具有统计学意义（MD=0.04, 95% CI 0.00 ~ 0.08, P=0.03)。总体而言，蛋白质补充可以提高衰弱老年人的步行速度(MD= 0.03, 95% CI 0.00 ~ 0.06, P=0.05)。见图 4。

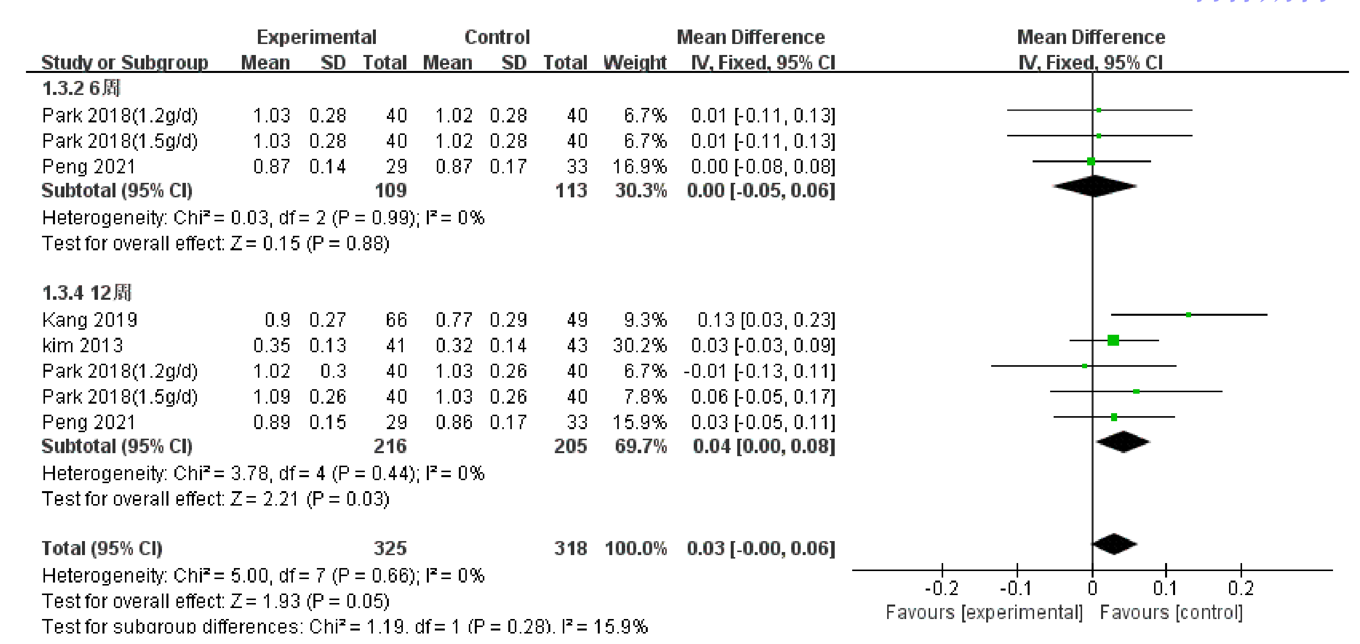


图 4　蛋白质补充对步行速度的影响

Figure 4　Forest plot of the effect of protein supplementation on walking speed in frail older adults

2.4.3.2　平衡测试 sec

3 篇文献[10, 12, 18]分别报道了 6 周、12 周蛋白质补充对衰弱老年人平衡能力的影响，其中 Kang 等[10]以等级数据形式呈现结果，无法与其它两篇文献一起进行 meta 分析。各研究间未发现异质性(I^2=0, P=0.52)，故选择固定效应模型。结果表明，与对照组相比，6 周或 12 周蛋白质补充在改善衰弱老年人平衡能力方面都无显著性差异(MD=0.04, 95% CI -0.02～0.09, P=0.19)。Kang 等[10]研究也发现 12 周的蛋白质补充对平衡能力没有影响。见图 5。

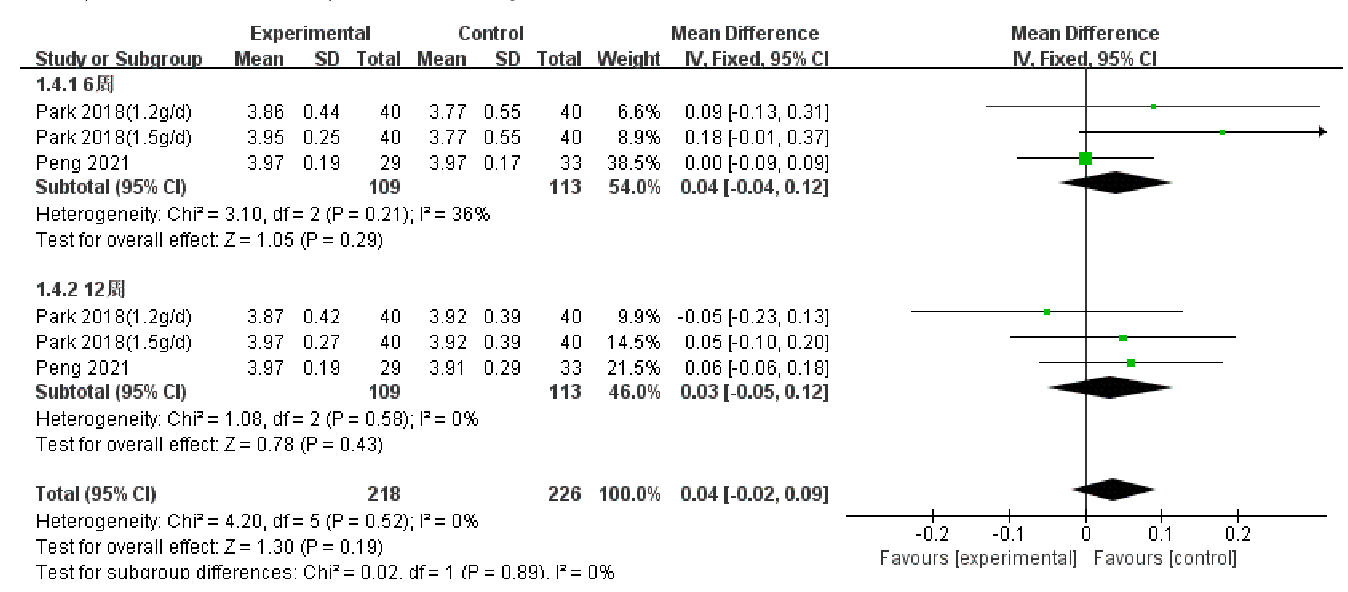


图 5　蛋白质补充对平衡能力的影响

Figure 5　Forest plot of the effect of protein supplementation on balance test in frail older adults

2.4.3.3　起立行走试验 sec

4 篇文献[11, 18-20]比较了 6 周、12 周或 16 周蛋白质补充对衰弱老年人站立行走试验的结果。各研究间不存在异质性 (I^2=0，P=0.56)，选择固定效应模型。结果显示，不同时长的蛋白质补充对缩短起立行走试验时间方面都无显著性影响(MD=0.09, 95% CI -0.22～0.40, P= 0.57)。见图 6。

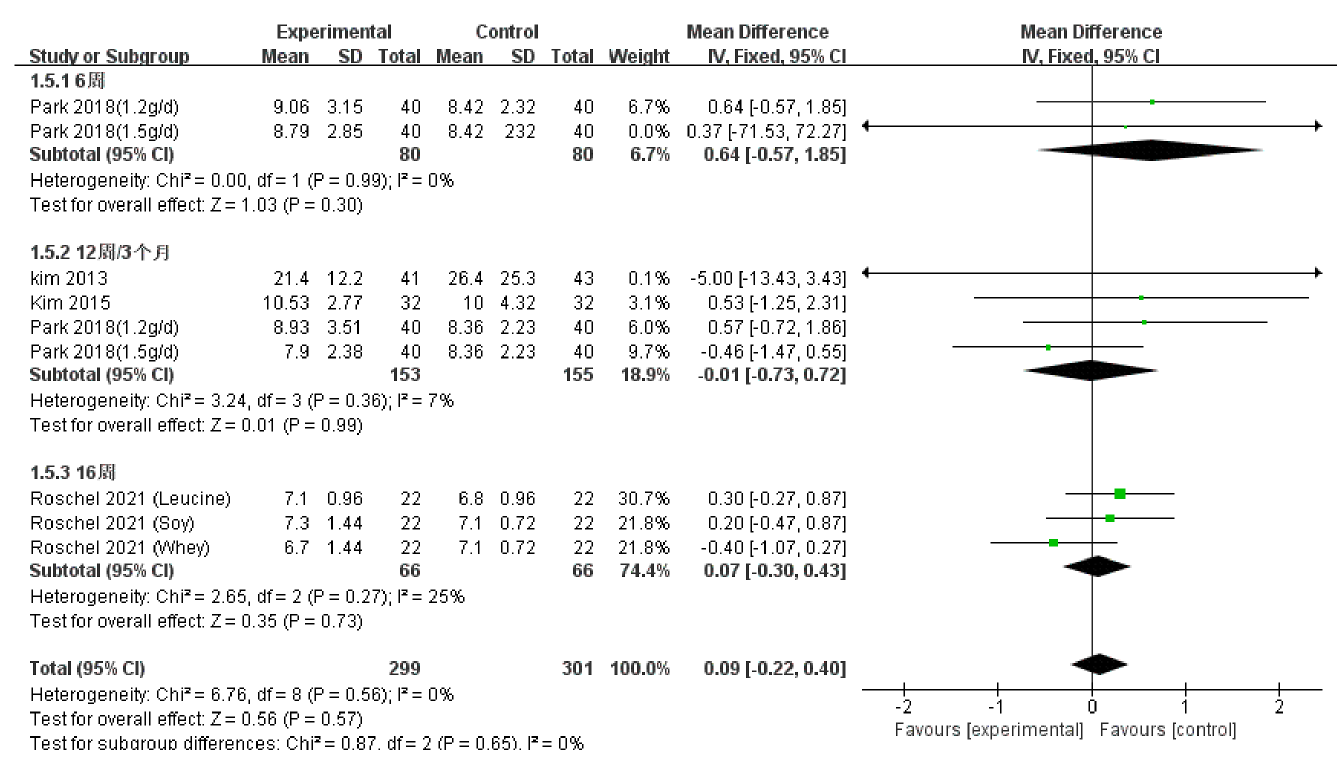


图 6 蛋白质补充对站立行走试验的影响

Figure 6 Forest plot of the effect of protein supplementation on time up to go test in frail older adults

2.4.3.4 SPPB 评分

5 篇文献[9, 12, 14, 18, 20]比较了 6 周、12 周或 24 周蛋白质补充与衰弱老年人 SPBB 评分的关系。因 SPPB 评估标准可能存在差异，采用标准化均数差(SMD)进行分析。各研究间异质性较大(I^2=48%，P=0.04)，通过逐篇剔除法剔除 Dirks 等[9]24 周的干预后，异质性降低 (I^2=4%，P=0.40)，选择固定效应模型。Meta 分析显示，不同时长的蛋白质补充在提高 SPPB 评分方面都无显著性意义(SMD= -0.02, 95% CI -0.17～0.13, P=0.82)。见图 7。

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
1.6.1 6周								
Park 2018(1.2g/d)	10.64	1.55	40	10.88	1.5	40	11.7%	-0.16 [-0.59, 0.28]
Park 2018(1.5g/d)	10.74	1.68	40	10.88	1.5	40	11.7%	-0.09 [-0.53, 0.35]
Peng 2021	10.9	1.08	29	10.64	1.48	33	9.0%	0.20 [-0.30, 0.70]
Subtotal (95% CI)			**109**			**113**	**32.5%**	**-0.03 [-0.30, 0.23]**
Heterogeneity: Chi² = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.81)								
1.6.2 12周								
Dirks 2017	9	0.7	17	9.3	0.5	17	4.8%	-0.48 [-1.16, 0.20]
kim 2013	5.8	1.6	41	5.4	2.2	43	12.3%	0.21 [-0.22, 0.63]
Park 2018(1.2g/d)	10.7	1.78	40	11.31	1.37	40	11.5%	-0.38 [-0.82, 0.06]
Park 2018(1.5g/d)	11.1	1.45	40	11.31	1.37	40	11.7%	-0.15 [-0.59, 0.29]
Peng 2021	10.93	1.31	29	10.73	1.49	33	9.1%	0.14 [-0.36, 0.64]
Tieland 2012 (2)	9.2	2.6	31	8.3	2.8	31	9.0%	0.33 [-0.17, 0.83]
Subtotal (95% CI)			**198**			**204**	**58.4%**	**-0.03 [-0.23, 0.17]**
Heterogeneity: Chi² = 7.93, df = 5 (P = 0.16); I² = 37%								
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)								
1.6.3 24周								
Dirks 2017	9.3	0.6	17	10	0.5	17		Not estimable
Tieland 2012 (2)	9.5	2.6	31	9.2	2.6	31	9.1%	0.11 [-0.38, 0.61]
Subtotal (95% CI)			**31**			**31**	**9.1%**	**0.11 [-0.38, 0.61]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)								
Total (95% CI)			**338**			**348**	**100.0%**	**-0.02 [-0.17, 0.13]**
Heterogeneity: Chi² = 9.39, df = 9 (P = 0.40); I² = 4%								
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.29, df = 2 (P = 0.86), I² = 0%								

Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI: -2 -1 0 1 2 — Favours [experimental] Favours [control]

图 7 蛋白质补充对 SPPB 评分的影响

Figure 7 Forest plot of the effect of protein supplementation on SPPB score in frail older adults

2.4.4 衰弱评分

2 篇文献[17, 18]报道了蛋白质补充与总体衰弱评分的关系，因采用的衰弱评分工具不同，故采用标准化均数差

(SMD)进行分析。各研究间无异质性(I^2=0，P=0.98)，采用固定效应模型。Meta 分析表明，与对照组相比，6 周、12 周或 16 周的蛋白质补充在降低衰弱评分方面无显著性差异(SMD= -0.02, 95% CI -0.23 ~ 0.19, P=0.85)。见图 8。

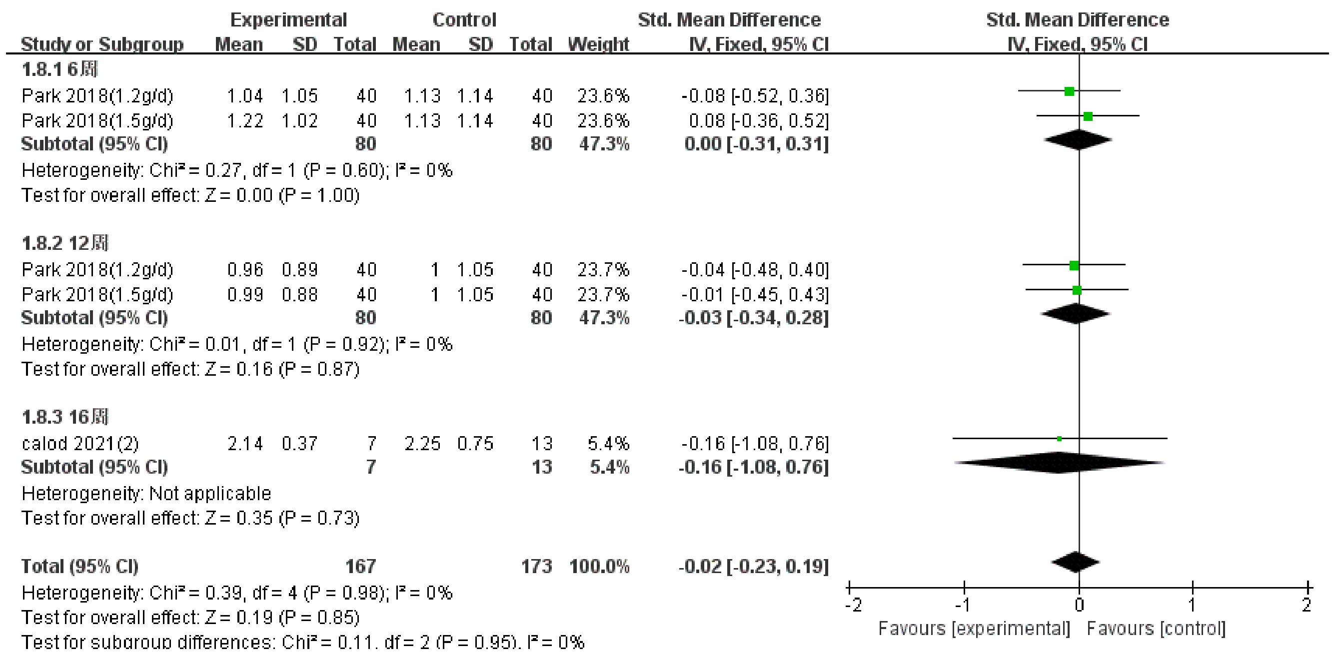


图 8 蛋白质补充对衰弱的影响

Figure 8 Forest plot of the effect of protein supplementation on frailty in frail older adults

2.5 发表偏倚

以握力和 SPPB 评分这两个结局指标绘制的漏斗图发现，散点基本对称，见图 9，10。这表明纳入的文献无明显发表偏倚，本研究的 meta 分析结果较为可信。

图 9 蛋白质补充对握力影响研究的发表偏倚风险

Figure 9 Funnel plot of risk of publication bias for the effect of protein supplementation on grip strength

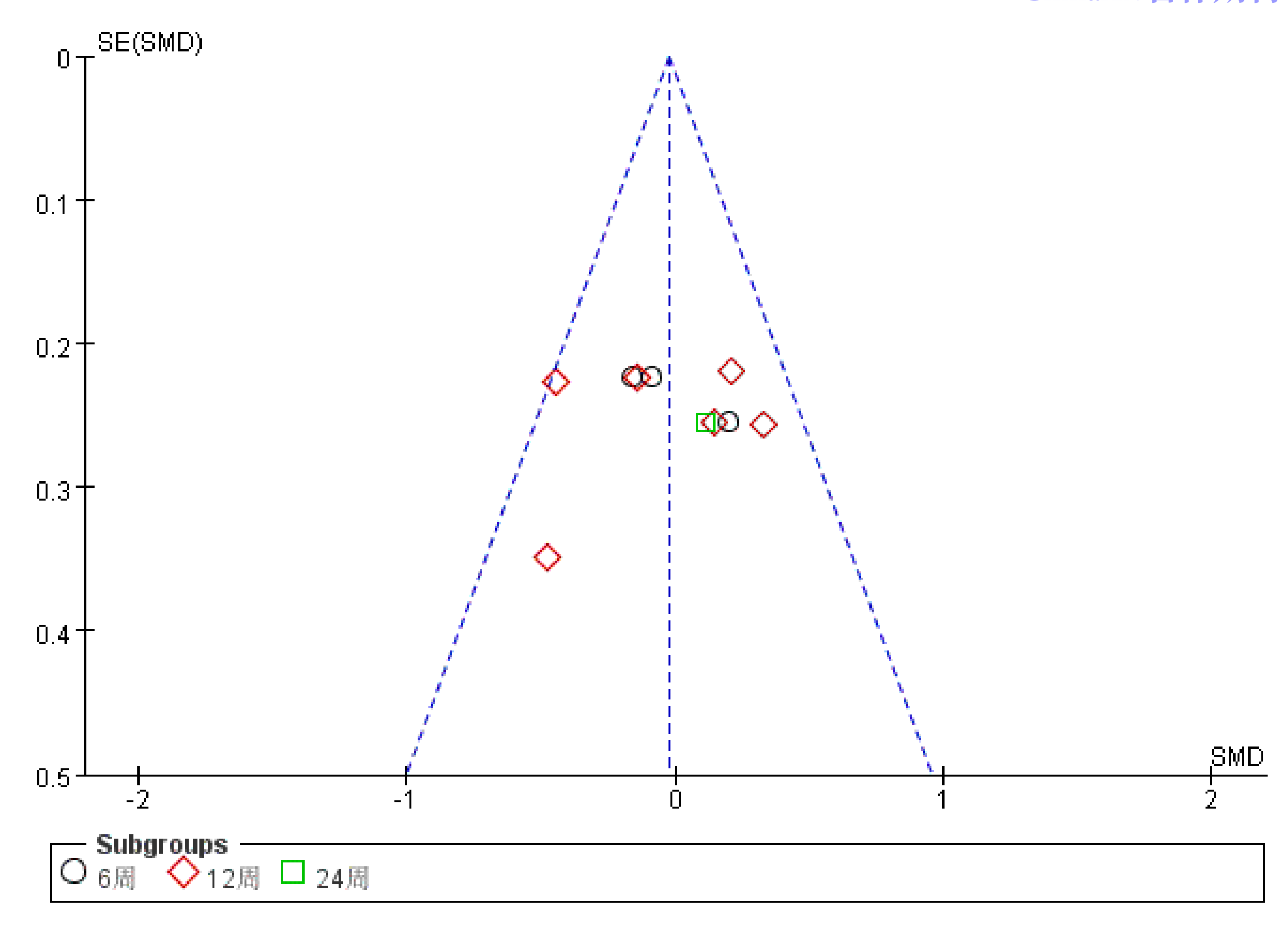


图 10 蛋白质补充对 SPPB 评分影响研究的发表偏倚风险

Figure 10 Funnel plot of risk of publication bias for the effect of protein supplementation on SPPB score

3 讨论

营养摄入不足被认为是衰弱的一个重要组成部分[23]，这可能引发老年人的肌肉萎缩和肌肉功能障碍。研究表明，肌肉质量的维持依赖于肌肉蛋白质合成与分解之间的动态平衡[24]。随着年龄的增长，老年人肌肉蛋白质合成减少、分解代谢增加，两者间的平衡被打破，肌肉的质量和功能发生退行性改变以及全身性丧失，从而诱发肌少症[25]，而肌少症是衰弱的核心病理基础[7]。蛋白质是肌肉蛋白质代谢的主要调节因子，能够刺激肌肉蛋白质合成并抑制肌肉蛋白质的分解[26]，使合成和分解之间再次达到平衡，维持肌肉的质量和功能，从而预防或改善老年人的衰弱。因此，蛋白质的补充对衰弱老年人来说可能是有利的。基于此，我们进行了 meta 分析，以量化蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量力量、身体功能等方面的影响。

在肌肉质量力量方面，本研究发现蛋白质补充在减轻衰弱老年人四肢瘦体质量（肌肉质量）、握力（肌肉力量）损失方面没有显著性影响，这与 Tieland 等[27]的研究结果一致。究其原因，可能与蛋白质摄入时长相关，本研究纳入的全部文献，干预持续时长从 6 周至 24 周不等。从 meta 分析结果来看，虽然蛋白质摄入对减轻肌肉质量力量损失方面的效果不明确，但可以看出随着蛋白质补充时长的增加，蛋白组和对照组瘦体质量、握力的差异都有增大的趋势，特别是瘦体质量，在 24 周的蛋白质补充下，表现出显著性的差异。这提示我们蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量力量可能是有影响的，但现阶段的干预时长较短，无法观察到老年人肌肉质量力量的可测量变化。研究表明，在老年人群中，每年肌肉质量损失量约为 1%，即约 0.6 公斤[28]，将其换算到持续时间为 6-24 周的干预研究中，对照组的肌肉质量预计会减少 0.07 至 0.28 公斤。考虑到双能 X 射线吸收法(DXA)、生物电阻抗分析(BIA)的测量误差，蛋白质补充组和对照组之间的差异非常小，可能检测不到其中的变化。延长蛋白质补充时间，如进行 3 年的蛋白质补充，对照组的肌肉损失估计约为 1.8 公斤，这将导致蛋白质组与对照组之间的变化差异增大，这更有可能通过 DXA 和 BIA 测量出来。Houston 等[29] 的研究结果也证实了这一猜想，其结果表明，摄入更多的蛋白质可以防止 3 年后与年龄相关的肌肉质量损失。因此，研究长期蛋白质补充对衰弱老年人肌肉质量力量的影响可能是更有意义的。

在身体功能方面，本研究结果显示蛋白质补充对提高老年人的步行速度有显著性影响，但在平衡能力（平衡测试）、步行&反应能力（起立行走计时试验）及总的体能状况（SPPB 评分）方面未表现出明显优势。步行速度是 Fired 衰弱诊断标准中的一条，meta 分析结果显示，6 周的蛋白质补充对提高步行速度没有显著影响，但随着摄入

时长的增加，当到 12 周时，衰弱老年人的步行速度有了显著性的提高，这与 Matsuzawa 等[30]的研究结果一致。分析其原因，可能与蛋白质补充促进全身和四肢肌肉质量有关。前面的 meta 分析表明蛋白质补充对肌肉质量力量方面没有显著影响，但这并不矛盾，因为可能 12 周的蛋白质补充不足以直接显性表现出对肌肉质量力量的改变，但发生的隐性潜在的肌肉质量力量变化使得老年人的步行速度提高了。另外，因为腿部肌肉是人体全身最大最有力的肌群[31]，这表明腿部肌群会最先得益于蛋白质的补充，这也就解释了为什么蛋白质补充在身体功能方面，对老年人的步行速度有积极影响，但对平衡能力、步行&反应能力以及总的身体功能表现方面优势不明显。未来我们可以进行更长时间的干预实验去验证蛋白质补充在衰弱老年人其他身体功能方面的影响。

对于蛋白质补充对衰弱老年人的整体全面的影响，本研究采用衰弱评分来反映。Meta 分析结果表明，蛋白质补充在减少衰弱评分方面没有明显效果。但随着蛋白质补充时长的增加，衰弱评分减少的效应量越来越大。这也进一步表明当蛋白质补充时间足够长时，衰弱评分会呈现显著性的减少，老年人的衰弱症状会改善。但这也需要更长的干预性实验来验证。

此外，还有许多因素可能影响本研究的分析结果，包括用于评估研究对象衰弱的评估工具、蛋白质补充剂的数量以及类型。纳入的研究中大多数使用衰弱表型评估工具（FP）,但有两项研究采用了 FWG 和 CHS 评估衰弱，评估衰弱标准可能不一样，且研究对象包括衰弱前期和衰弱两种状态。因此，纳入的参与者衰弱程度有一定差异，这可能对研究结果有影响，未来需要统一衰弱的评估工具，增加每个研究之间的可比性。另外，研究发现蛋白质的摄入量也对衰弱有影响。我们纳入的研究其蛋白质补充量在 6-30g 不等， Rahi 等 [32]发现高蛋白质摄入(≥1.0 g/kg/d）可降低 59%老年衰弱患病率；Ruth Teh 等[33]发现低水平的蛋白质摄入量会增加老年人衰弱的发生风险，削弱其身体功能；而 Coelho-Junior 等[8]观察到平均蛋白质摄入量为 1.28 g/kg/d 时，老年人的衰弱患病率较低。因此不同量的蛋白质补充可能会产生不同的结果，但对于衰弱老年人最佳的蛋白质摄入量仍没有确切的标准。另一方面，我们的研究中，蛋白质补充剂包括大豆蛋白、乳清蛋白、蛋白饮料、蛋白粉、必需氨基酸(EAA)及支链氨基酸（BCAA）等各种不同形式。研究发现[34]，与摄入等量的动物蛋白相比，摄入大豆、小麦等植物性蛋白，肌肉蛋白合成反应（MPS）较低。杨等[35]研究报告称，老年人在静息状态下，20 克或 40 克大豆都不会刺激 MPS，而在摄入相同剂量的乳清蛋白后， MPS 显著增加。造成这两者合成代谢反应差异的原因主要归因于两点[36] ，一是消化率，动物和植物蛋白质之间的消化率存在显著差异，基于动物的蛋白质的消化率高达 90%，而植物蛋白的消化率通常不到 50%[36]；二是 EAA 含量，主要是支链氨基酸（BCAAs；即异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸），动物性蛋白质通常具有更高的 EAA 和 BCAA 含量[37]，因此比植物蛋白产生更高的 MPS。基于此，我们推测不同蛋白质类型也可能对我们的结果产生一定影响。未来仍需开展更多的研究来验证。

本研究还存在一些局限性：①本研究纳入的文献缺乏前瞻性的大样本研究；②未纳入会议、学位论文以及除中英文以外的文献，这可能会带来一定的发表偏倚风险；③本研究中的研究对象个人衰弱程度有区别且接受的干预时长、内容、频率也存在一定差异，这些都有可能对合并的研究结果产生一定的影响；④另外有些 meta 分析的结局指标只包含 2 篇文献，对其结果分析下结论时需要谨慎。

综上所述，蛋白质补充在提高衰弱老年人步速方面有显著性影响，对于肌肉质量力量、其他身体功能方面的作用尚不明确。在今后需要更多大样本、制定更加完善和规范的干预方法和更长干预时间的实证研究深入挖掘蛋白质补充对衰弱老年人的影响，建议进一步开展不同补充时长、不同蛋白质类型及不同摄入量对衰弱老年人的影响，以期寻找最佳的蛋白质补充模式，为衰弱管理提供更充分的循证依据。

作者贡献：郭银宁负责文章的撰写、数据收集与整理；郭银宁、缪雪怡进行统计学处理、结果分析与解释；蒋小曼、徐婷进行论文的修订；许勤负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文作者无利益冲突。

参考文献

[1] 新华社. 中共中央国务院印发《"健康中国 2030"规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25). [2022-07-12]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm

[2] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报(第五号)[EB/OL]. (2021-05-11). [2022-07-10]. http://www.stats.gov.cn/ztjc/zdtjgz/zgrkpc/dqcrkpc/ggl/202105/t20210519_1817698.html.

[3] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 752-62. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)62167-9.

[4] Ma L, Tang Z, Zhang L, et al. Prevalence of Frailty and Associated Factors in the Community-Dwelling Population

of China [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2018, 66(3): 559-64. DOI: 10.1111/jgs.15214.

[5] Liang Y D, Zhang Y N, Li Y M, et al. Identification of Frailty and Its Risk Factors in Elderly Hospitalized Patients from Different Wards: A Cross-Sectional Study in China [J]. Clinical interventions in aging, 2019, 14: 2249-59. DOI: 10.2147/cia.S225149.

[6] 马丽娜, 陈彪. 老年人衰弱综合征的研究现状及发展趋势 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39: 369-72. DOI:. 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.001.

MA L N, CHEN B. Research status and development trend of frailty syndrome in the elderly [J] . Chinese Journal of Geriatrics, 2020, 39: 369-72. DOI:. 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.001.

[7] Ni Lochlainn M, Cox N J, Wilson T, et al. Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment [J]. Nutrients, 2021, 13(7). DOI: 10.3390/nu13072349.

[8] Coelho-Junior H J, Marzetti E, Picca A, et al. Protein Intake and Frailty: A Matter of Quantity, Quality, and Timing [J]. Nutrients, 2020, 12(10). DOI: 10.3390/nu12102915.

[9] Dirks M L, Tieland M, Verdijk L B, et al. Protein Supplementation Augments Muscle Fiber Hypertrophy but Does Not Modulate Satellite Cell Content During Prolonged Resistance-Type Exercise Training in Frail Elderly [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2017, 18(7): 608-15. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.006.

[10] Kang L, Gao Y, Liu X H, et al. Effects of whey protein nutritional supplement on muscle function among community-dwelling frail older people: A multicenter study in China [J]. Archives of gerontology and geriatrics, 2019, 83: 7-12. DOI: 10.1016/j.archger.2019.03.012.

[11] Roschel H, Hayashi A P, Fernandes A L, et al. Supplement-based nutritional strategies to tackle frailty: A multifactorial, double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2021, 40(8): 4849-58. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.06.024.

[12] Peng L N, Cheng Y C, Yu P C, et al. Oral Nutritional Supplement with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial [J]. Journal of Nutrition Health & Aging, 2021, 25(6): 767-73. DOI: 10.1007/s12603-021-1621-7.

[13] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03). [2022-07-13]. https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/.

[14] Tieland M, Dirks M L, van der Zwaluw N, et al. Protein Supplementation Increases Muscle Mass Gain During Prolonged Resistance-Type Exercise Training in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2012, 13(8): 713-9. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.05.020.

[15] 刘关键, 吴泰相. 循证医学中统计指标的正确应用 [J]. 中国临床康复, 2003, 7: 359-62,65. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2003.03.003.

LIU G J, WU T X. Correct application of statistical measures in evidence-based medicine [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2003, 7: 359-62,65. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2003.03.003.

[16] Caldo-Silva A, Furtado G E, Chupel M U, et al. Effect of a 40-weeks multicomponent exercise program and branched chain amino acids supplementation on functional fitness and mental health in frail older persons [J]. Experimental gerontology, 2021, 155: 111592. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111592.

[17] Caldo-Silva A, Furtado G E, Chupel M U, et al. Effect of Training-Detraining Phases of Multicomponent Exercises and BCAA Supplementation on Inflammatory Markers and Albumin Levels in Frail Older Persons [J]. Nutrients, 2021, 13(4). DOI: 10.3390/nu13041106.

[18] Park Y, Choi J-E, Hwang H-S. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2018, 108(5): 1026-33. DOI: 10.1093/ajcn/nqy214.

[19] Kim H, Suzuki T, Kim M, et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial [J]. PloS one, 2015, 10(2): e0116256. DOI: 10.1371/journal.pone.0116256.

[20] Kim C-O, Lee K-R. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older

adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study [J]. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences, 2013, 68(3): 309-16. DOI: 10.1093/gerona/gls167.

[21] Tieland M, van de Rest O, Dirks M L, et al. Protein Supplementation Improves Physical Performance in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2012, 13(8): 720-6. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.07.005.

[22] Biesek S, Vojciechowski A S, Melo J, et al. Effects of Exergames and Protein Supplementation on Body Composition and Musculoskeletal Function of Prefrail Community-Dwelling Older Women: A Randomized, Controlled Clinical Trial [J]. International journal of environmental research and public health, 2021, 18(17). DOI: 10.3390/ijerph18179324.

[23] Cruz-Jentoft A J, Kiesswetter E, Drey M, et al. Nutrition, frailty, and sarcopenia [J]. Aging clinical and experimental research, 2017, 29(1): 43-8. DOI: 10.1007/s40520-016-0709 -0.

[24] Breen L, Phillips S M. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing [J]. Nutr Metab (Lond), 2011, 8: 68. DOI: 10.1186/1743-7075-8-68.

[25] 杨玲，杜娟，刘荣雁，等. 肌肉减少症病因学研究现状与展望 [J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26: 1689-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.11.024.

YANG L, DU J,LIU R Y, et al. Current status and prospects of the etiology research of sarcopenia [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26: 1689-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.11.024.

[26] Stokes T, Hector A J, Morton R W, et al. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training [J]. Nutrients, 2018, 10(2). DOI: 10.3390/nu10020180.

[27] Tieland M, Franssen R, Dullemeijer C, et al. The Impact of Dietary Protein or Amino Acid Supplementation on Muscle Mass and Strength in Elderly People: Individual Participant Data and Meta-Analysis of RCT's [J]. The journal of nutrition, health & aging, 2017, 21(9): 994-1001. DOI: 10.1007/s12603-017-0896-1.

[28] Wilkinson D J, Piasecki M, Atherton P J. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans [J]. Ageing research reviews, 2018, 47: 123-32. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.005.

[29] Houston D K, Nicklas B J, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study [J]. The American journal of clinical nutrition, 2008, 87(1): 150-5. DOI: 10.1093/ajcn/87.1.150.

[30] Matsuzawa R, Yamamoto S, Suzuki Y, et al. The effects of amino acid/protein supplementation in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clinical nutrition ESPEN, 2021, 44: 114-21. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.027.

[31] 赵杰. 山东省 70kg 级男子健美运动员业余组赛前腿部训练的实践研究 [D]; 山东体育学院, 2020.

ZHAO J. Research on the leg training of men's 70 kg amateur bodybuilders in Shandong Province [D]; Shandong Sport University, 2020.

[32] Rahi B, Colombet Z, Gonzalez-Colaço Harmand M, et al. Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2016, 17(7): 672.e7-.e11. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.05.005.

[33] Teh R, Mendonça N, Muru-Lanning M, et al. Dietary Protein Intake and Transition between Frailty States in Octogenarians Living in New Zealand [J]. Nutrients, 2021, 13(8). DOI: 10.3390/nu13082843.

[34] Pinckaers P J M, Trommelen J, Snijders T, et al. The Anabolic Response to Plant-Based Protein Ingestion [J]. Sports medicine (Auckland, NZ), 2021, 51(Suppl 1): 59-74. DOI: 10.1007/s40279-021-01540-8.

[35] Yang Y, Churchward-Venne T A, Burd N A, et al. Myofibrillar protein synthesis following ingestion of soy protein isolate at rest and after resistance exercise in elderly men [J]. Nutr Metab (Lond), 2012, 9(1): 57. DOI: 10.1186/1743-7075-9-57.

[36] Berrazaga I, Micard V, Gueugneau M, et al. The Role of the Anabolic Properties of Plant- versus Animal-Based Protein Sources in Supporting Muscle Mass Maintenance: A Critical Review [J]. Nutrients, 2019, 11(8). DOI: 10.3390/nu11081825.

[37] Gwin J A, Carbone J W, Rodriguez N R, et al. Physiological Limitations of Protein Foods Ounce Equivalents and the Underappreciated Role of Essential Amino Acid Density in Healthy Dietary Patterns [J]. The Journal of nutrition,

2021, 151(11): 3276-83. DOI: 10.1093/jn/nxab262.